

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия

А.Н. Калягин^{1,2}, Л.М. Гуляева³, Т.И. Злобина², В.А. Дульский^{1,3}

¹Иркутский государственный медицинский университет, ²Клиническая больница №1, ³Поликлиника №6, Иркутск

Контакты: Алексей Николаевич Калягин akalagin@mail.ru

Contact: Alexey Nikolaevich Kalyagin akalagin@mail.ru

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ), или болезнь (синдром) Мюнхмейера (Münchmeier), имеет множество синонимов: оссифицирующий миозит, прогрессирующий множественный оссифицирующий миозит, прогрессирующая множественная оссифицирующая фибродисплазия, параоссальная гетеротопическая оссификация, множественная межмышечная остеома, остеопластическая миопатия, оссифицирующая фасциальная гиперплазия, оссифицирующий фиброзит, оссифицирующий прогрессирующий фиброцеллюлит, прогрессирующая оссифицирующая болезнь, прогрессирующая врожденная полиоссификация.

ПОФ является самостоятельной нозологической формой, характеризуется гетеротопической оссификацией и врожденными дефектами развития скелета. В основе заболевания — метапластический остеогенез, в котором участвуют не клетки периоста и эндоста, а происходит трансформация соединительной ткани мышечных прослоек, сухожилий, связок, фасций и апоневрозов в костную ткань [1].

До настоящего времени диагностика заболевания чрезвычайно затруднена. В Иркутском городском ревматологическом центре мы наблюдаем несколько пациентов с данной нозологической формой [2].

Историческая справка. Первое упоминание о болезни относится к 1648 г., когда Ratin описал «окостеневшую» пациентку. Подробно болезнь описана немецким врачом E. Münchmeier в 1869 г. ПОФ относится к редкой патологии: 1 случай на 2 млн человек. Не обнаружено половой, расовой и этнической предрасположенности. Болезнь начинается в первой декаде жизни, являясь исключительно патологией детского возраста. Чаще дети заболевают в возрасте от 3 до 4 лет, известны случаи дебюта болезни в возрасте до 3 мес [3].

Этиология и патогенез. ПОФ — наследственное заболевание, связанное с геном, ответственным за гиперпродукцию морфогенного белка кости BMP4 (bone morphogenetic protein 4). Ген BMP4 относится к трансформирующему фактору роста (TGF), участвующему в развитии всех органов и тканей. В норме сигнал с гена *TGFβ* повышает экспрессию гена *ENPP1*, что способствует усиленной выработке неорганического пирофосфата, ингибирующего процессы минерализации и кальцификации. Мутации в гене *ENPP1* подавляют выработку неорганического пирофосфата, что вызывает аномальную оссификацию тканей. Ген, определяющий развитие данного заболевания, недавно картирован в локусе, расположенном на длинном плече 4-й хромосомы (4q27-31) [4].

В последнее время при исследовании биопсийного материала у пациентов с фибродисплазией в аномальной кости были обнаружены костномозговые клетки, мигрировавшие в очаг первичного повреждения ткани. Было доказано,

что специализированные клетки, выделенные из костного мозга, способны формировать кость в отдаленных от основного скелета местах и, циркулируя в крови, могут быть причастны к аномальному образованию костей.

В начале заболевания формируется воспалительный процесс в сухожилиях, связках, фасциях, подкожных тканях и мышцах, образующий в дальнейшем инфильтраты. Через несколько недель или месяцев в области этих инфильтратов происходит отложение кальция, которое в дальнейшем заканчивается оссификацией и образованием кости в неположенном месте. Однако развитие оссификатов возможно и без предшествующей клинически выраженной инфильтрации. Костная метаплазия соединительной ткани происходит двумя путями: первый тип — непосредственная метаплазия соединительной ткани в кость; второй — переход соединительной ткани в кость через образование хряща.

При патологоанатомическом исследовании находят атрофию скелетных мышц, замещение их фиброзной тканью, окостенение мышц, связок, сухожилий, апоневрозов, образование экзостозов, гиперостозов, утолщение костей с разрыхлением губчатого вещества эпифизов [1].

Клиническая картина. Дети при рождении выглядят нормальными, не считая врожденных дефектов скелета. Часто отмечаются микро- и клинодактилия (клиновидная деформация) пальцев кистей, особенно характерна клинодактилия больших пальцев ног, их вальгусное положение. В первом или втором десятилетии жизни на шее, спине и плечах развиваются болезненные инфильтраты, фиброзные узлы. Болезненные инфильтраты в мягких тканях выглядят как подкожные опухолевидные образования, размер которых вначале достигает 1 см. Локализация их — параспинальные мышцы, мышцы плечевого и тазового пояса или шеи. Появление инфильтратов сопровождается незначительным повышением температуры и покраснением кожи над ними. Образование инфильтратов провоцируется ушибами, травмами, иногда довольно легкими, а также оперативными вмешательствами, внутримышечными инъекциями [5].

Впоследствии инфильтраты окостеневают в ходе гетеротопической оссификации. Костная ткань нередко формируется на месте кровоподтеков и синяков. Оссификация скелетных мышц продолжается до 16 лет включительно и превращает больных в «окаменевших людей». Возникают стойкие контрактуры, мышечные атрофии, ограничения подвижности позвоночника, развитие кривошеи. Деформация и фиксированное положение грудной клетки и позвоночного столба ведут к развитию частых рестриктивных легочных заболеваний. Характерен внешний вид больного: походка скованная, голова наклонена несколько вперед,

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

лицо асимично, мышцы шеи имеют вид натянутых тяжей. Движения резко ограничены во всех отделах позвоночника. Отмечаются аномалии развития скелета.

Течение болезни волнообразное, интервалы между обострениями могут быть достаточно велики. Вспышки ПОФ являются спорадическими и непредсказуемыми. Прогрессирующее течение заболевания приводит к тяжелым функциональным нарушениям опорно-двигательного аппарата, глубокой инвалидизации больных и преждевременной смерти, преимущественно в молодом возрасте.

Диагностика. Основывается на двух клинико-рентгенологических критериях: 1) наличии гетеротопической оссификации мягких тканей; 2) аномалиях развития скелета, прежде всего, большого пальца стопы.

Различают три рентгенологические стадии развития окостенения: I стадия (инфильтрации) — разрастание молодой дегенеративной ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. На рентгенограммах эти изменения не определяются; II стадия (фиброзной индукции) — рубцевание молодой ткани со вторичной атрофией мышечной ткани. На рентгенограммах — «нежные» тени типа костной мозоли; III стадия (окостенения) — образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что на рентгенограммах отчетливо проявляется интенсивными тенями. Таким образом, рентгенологически определяются крупные участки окостенения в мышцах, сращение их с костями, позвоночный столб в виде бамбуковой трости, анкилозы суставов [4].

Специфической лабораторной диагностики нет. Острофазовый ответ, выраженная воспалительная реакция или нарушение кальциевого обмена обычно не регистрируются. Возможно повышение сывороточного уровня щелочной фосфатазы, индекса кальций/фосфор, свидетельствующее об активации метаболизма костной ткани. Другие показатели, включая белковые фракции и острофазовые белки, биохимические и иммунологические тесты, не имеют отклонений от нормальных величин. Могут быть признаки метаболического ацидоза и анемии [3].

Дифференциальный диагноз. Проводится с заболеваниями, имеющими аналогичные симптомы: фокальным склеротическим миозитом, ювенильным дерматомиозитом с кальцинозом, системной склеродермией, интерстициальным кальцинозом, доброкачественными и злокачественными новообразованиями костей и мягких тканей, преимущественно — остеосаркомой, постинъекционными гранулемами, паразитарными инвазиями (цистицеркоз и т. д.) [4].

Лечение. Способа предотвратить прогрессирование заболевания не существует. Операционное удаление оссификатов лишь усиливает процессы оссификации. Эффективность глюкокортикоидов (ГК) не доказана. Наиболее широкое применение находит этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Используются бисфосфонаты (2% ксидифон), йодистый калий, витамины группы В, С, А, биостимуляторы. При этом следует избегать внутримышечных инъекций. Физиотерапевтическое лечение эффективно на ранних этапах возникновения оссификатов. Приме-

няются электрофорез калия йодида, ультразвук, соллюкс на область пораженной мышцы, йодобромные, радоновые, сульфидные ванны. Противопоказаны УФЧ, парафиновые аппликации, массаж [5, 6].

Прогноз. Исход заболевания безнадежный и неблагоприятный [2, 7]. Продолжительность жизни больных различна. Частой причиной смерти является легочная инфекция на фоне гиповентиляции. В перспективе есть надежда на создание лекарства, блокирующего генетический механизм, запускающий рост лишних костей.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больной Б., 33 лет, наблюдается нами в течение 18 лет. Родился от 1-й неосложненной беременности, масса тела при рождении — 4,5 кг, длина тела — 55 см. В возрасте 7 мес ортопед при осмотре отметил «вальгусные стопы», других отклонений не выявлено. С 2 лет — частые респираторные вирусные инфекции, после очередной из них назначены банки на спину. Вскоре на спине справа под лопаткой появилось опухолевидное образование, затем еще два. В Иркутской Ивано-Матренинской городской детской больнице проведено гистологическое исследование: опухоль построена из переплетающихся в различных направлениях волокон и вытянутых клеток, образующих участки сплетения, иногда «метельные» структуры, заподозрен нейрофиброматоз. Назначены преднизолон 15 мг в течение 25 дней, поливитамины, супрастин, электрофорез с лидазой, хлорохин.

В 3 года осмотрен нейрохирургом, который поставил диагноз «солитарная одиночная нейрофиброма на уровне Th_{VII-VIII}», неврологических выпадений нет. Документы и гистологический препарат направлены на заочную консультацию в Институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. Заключение института: нейрофиброма, показаний для нейрохирургического лечения нет. Рекомендовано обратиться в Институт педиатрии для исключения хондропатии. Документы направлены в НИИ педиатрии АМН СССР, откуда было получено заключение: «Институт не занимается исследованием и лечением детей с нейрофиброматозом».

В 10-летнем возрасте медицинские документы (выписка, фотографии ребенка — рис. 1, а, б, — отправлены в клинику детских болезней I ММИ им. И.М. Сеченова), где сделано заключение: «Судя по присланным документам, вероятно, имеет место оссифицирующий миозит. Рекомендовано лечение по месту жительства». После этого больной длительное время принимал ксидифон.

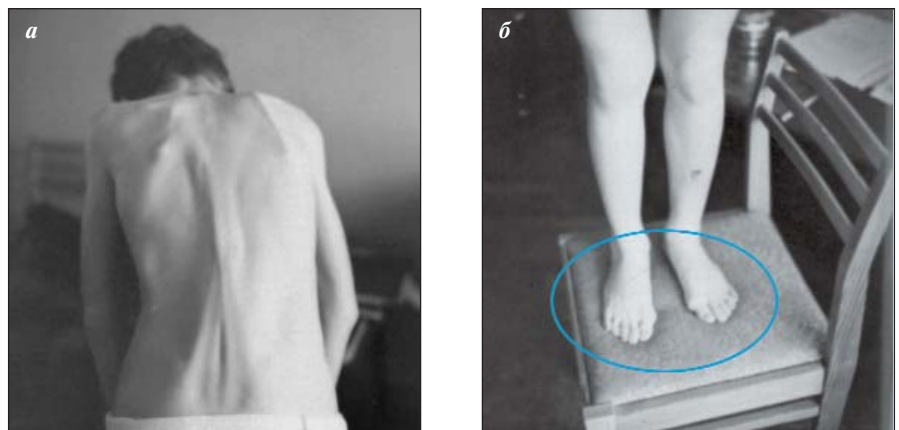


Рис. 1. Больной Б., 10 лет. а — отчетливо видны опухолевидные образования и дополнительные тяжи, преимущественно справа от позвоночного столба; б — клинодактилия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



Рис. 2. Больной Б., 14 лет. Рентгенограмма бедренной кости. В мягких тканях определяется участок дополнительного окостенения неправильной формы



Рис. 3. Больной Б., 31 год. Горизонтальное положение, ноги подняты вверх за счет контрактур в суставах нижних конечностей

В 13 лет проходил обследование и лечение в отделении генетики НИИ педиатрии и детской хирургии, где подтвержден диагноз ПОФ. Интересными представляются данные осмотра

больного: «Значительное ограничение подвижности нижнечелюстных суставов. Уплотнения в области плечевых суставов, углов лопаток, коленных суставов». Отклонений по органам и системам (за исключением латерального перегиба в верхней трети желчного пузыря), а также общеклиническим и биохимическим исследованиям не выявлено. Анализ мочи на мембранолиз указывал на дисфункцию соединительной ткани. Назначена терапия: реалдирином по 1 мл, гаммафероном по 2 мл в 3 мл 5% раствора витамина Е ежедневно в течение 10 дней.

В 14 лет — повторное лечение в этом же учреждении: «сохраняется ограничение движений в нижнечелюстном и локтевых суставах. Очаги уплотнения в области углов лопаток и на правом бедре... Рентгенография: на нижней трети бедра в мягких тканях выявляется тень конгломерата неомогенного характера, костной плотности, состоящая из отдельных фрагментов размером 9×7 см» (рис. 2).

В 15 лет впервые обратился к ревматологу для освидетельствования для медико-социальной экспертизы. Жалобы на ограничение движений в плечевых, коленных суставах, суставах нижней челюсти. При осмотре кожные покровы обычной окраски. Ограничение движений в нижнечелюстном суставе. Гипотрофия мышц плечевого пояса и спины. Поясничный лордоз сглажен. Выраженное ограничение движений в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника. Движения в плечевых (отведение — 45°, сгибание — 60°), коленных (сгибание — 45°, разгибание — 180°) суставах ограничены, в тазобедренных — не ограничены. Установлена II степень функциональной недостаточности и определена II группа инвалидности.

В 17 лет перенес острую нижнедолевую пневмонию, лечился у частнопрактикующего врача, гомеопата и в центре тибетской медицины: проведены антибактериальная терапия, инъекции стекловидного тела внутримышечно, после чего

стали беспокоить боль в тазобедренном суставе, ограничение движений. Выполнена гаммасцинтиграфия зоны тазобедренных суставов, выявлены очаги гиперфиксации препарата в правом тазобедренном суставе, мягких тканях бедра. При рентгенографии этого же сустава установлено, что суставная щель без видимых сужений, локальное уплотнение наружных отделов крыши вертлужной впадины. Выявляются линейные оссификаты длинных мышечных волокон параартикулярно и конгломераты обызвествлений разной величины и формы на уровне шейки бедра и кнутри между бедром и седалищной костью. Эти данные соответствуют рентгенологической картине ПОФ.

В 19 лет проходил лечение в стоматологической клинике с диагнозом: острый лимфаденит с явлениями периодонтита подчелюстной области. Запланированная первоначально редрессация отменена из-за возможных гематом и развития дополнительных очагов костеобразования.

В 21 год был осмотрен ортопедом. Отмечается выраженное ограничение объема движений: контрактуры во всех отделах позвоночника (сгибание в шейном отделе —



Рис. 4. Больной Б., 31 год. а–ж: этапы перехода из горизонтального в вертикальное положение

10–15°, разгибание – 0°), в нижнечелюстном (5°), плечевых (отведение слева – 50°, справа – 35°), локтевых (сгибание слева – 50°, справа – 45°), тазобедренных (сгибание

слева – 80°, справа – 60°, разгибание – 140°, отведение – 20°), коленных (сгибание слева – 100°, справа – 100°, разгибание слева – 180°, справа – 160°) суставах, в голено-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

стоппных суставах движения не ограничены. Терапия трилоном Б эффекта не дала.

В 23 года на УЗИ брюшной полости выявлена спленомегалия (площадь селезенки 75 см²), проведено всестороннее обследование (общеклинические, биохимические анализы, исследование на маркеры вирусных гепатитов, консультации инфекциониста, гастроэнтеролога, гематолога), поставлен диагноз доброкачественной гипербилирубинемии (синдром Жильбера).

До 31 года к врачу не обращался. При очередном переосвидетельствовании для медико-социальной экспертизы осмотрен ревматологом, который констатировал выраженную отрицательную динамику функционального статуса (рис. 3, 4, а–ж). Нарушение осанки: голова наклонена кпереди, сглажен шейный и поясничный лордоз, гиперкифоз грудного отдела. Резкое ограничение движений во всех суставах и во всех отделах позвоночника. Передвигается по комнате с опорой руками на трость и с посторонней помощью. Выраженное ограничение движений в нижнечелюстном суставе. Деформация грудной клетки. Движения в шейном, грудном, поясничном отделах — 0°. Выраженная гипотрофия мышц. Множественные плотные безболезненные неподвижные разных размеров образования на руках, ногах, спине. Сгибательные контрактуры локтевых, тазобедренных,

коленных суставов. Пассивные и активные движения в плечевых суставах: сгибание и разгибание — 10°, сгибание в лучезапястных суставах — 15°. Деформация дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей рук. Сгибательная контрактура тазобедренных суставов под углом 130°, сгибательная контрактура коленных суставов: разгибание — 45°, сгибание — 0°, сгибание, разгибание в голеностопных суставах — 10°. Деформация пальцев стоп, укорочены I пальцы. Не может сидеть, стоять без дополнительной опоры, прием пищи затруднен (только в жидком, протертом виде) из-за ограничения движений в суставах челюсти. В настоящее время состояние больного без существенной динамики.

Таким образом, редкие формы заболеваний костно-мышечной системы представляют несомненный интерес для ревматологов, педиатров, ортопедов с позиции как дифференциальной диагностики, так и общих представлений о патогенезе. ПОФ может выступать в качестве модели системного кальциноза, изучение этой нозологии позволит понять молекулярные механизмы костеобразования. Решению проблемы лечения этого тяжелого заболевания поможет создание орфанных лекарств, воздействующих на ключевые генетические дефекты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Проскурова В.И., Костенко И.Н. О множественном прогрессирующем миозите (оссифицирующем). Врач дело 1973;4:114–8.
2. Злобина Т.И., Сафонова О.Э., Калягин А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Сиб мед журн (Иркутск) 2010;3:116–9.
3. Корж А.А., Логачев К.Д. Многоотное

- руководство по ортопедии и травматологии. Т.1. М., 1967;496–515.
4. Бадюкин В.В., Мякоткин В.А. Клинико-генетические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Consilium medicum 2007;9:2.
5. Антелава О.А., Лобжанидзе Т.Б., Никишина И.П. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. РМЖ 2005;13(8):560–4.

6. Крисюк А.П., Городняя В.Н., Салдиминова Л.Я. Способ лечения прогрессирующего оссифицирующего миозита. Ортопедия 1983;9:5.
7. Perez-Seoane C.B, Merino Munoz R., Gomez M.I. et al. Progressive ossifying fibrodysplasia: report of two cases. An Pediatr (Barc) 2006;64(2):183–5.

Опыт применения актовегина при очаговой склеродермии

М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Майя Николаевна Старовойтова mayuactar@mail.ru
Contact: Maya Nikolayevna Starovoirova mayuactar@mail.ru

Ограниченная, или очаговая, склеродермия характеризуется развитием локального фиброза или атрофии кожи с возможным вовлечением в патологический процесс подлежащих тканей (подкожной клетчатки и мышц). В отличие от системной склеродермии заболевание ограничивается локальным поражением кожи, не затрагивает органы и системы, отсутствуют вазоспастические реакции по типу синдрома Рейно.

Заболевание встречается относительно часто, 27 случаев на 1 млн населения в год, распространенность в США составляет примерно 540 тыс. Болеют лица любого возраста, чаще дети и подростки. У взрослых средний возраст начала

заболевания — 32 года. Очаговая склеродермия больше распространена среди женщин.

Выделяют две основные формы очаговой склеродермии: 1) бляшечную (морфею) и 2) линейную (полосовидная, «удар саблей»). В первом случае поражение кожи имеет вид округлых уплотнений, с лиловым ободком по периферии в дебюте болезни. Эти очаги могут появляться как на туловище, так и на лице и конечностях. При линейной форме очаговой склеродермии участки поражения имеют вид полос уплотнения кожи, часто с вовлечением подлежащих мышц и костей, и локализируются главным образом на конечностях и лице (чаще в